

Sandostatin® LAR®

Inhibidor de la hormona de crecimiento.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Kit con adaptador para el vial y aguja con dispositivo de seguridad

Polvo: blanco a blanco con tintes amarillentos.

Disolvente para suspensión inyectable: solución límpida, entre incolora y levemente amarilla o marrón.

Sandostatin LAR es una formulación de octreotida inyectable de acción prolongada. El polvo (microesferas para suspensión inyectable) debe suspenderse en un vehículo inmediatamente antes de la inyección intramuscular.

Sustancia activa

La sustancia activa es octreotida (péptido libre): 10, 20 o 30 mg corresponden nominalmente al 4,15% del peso neto, equivalente a 4,65% de acetato de octreotida.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes**Vial**

Poli(D,L-láctida-coglicolida): 78,35% del peso neto nominal; manitol estéril: 17,0% del peso neto nominal.

Jeringa precargada**Kit con adaptador para el vial y aguja con dispositivo de seguridad**

Una **jeringa precargada** (disolvente para uso parenteral) contiene 14 mg de carboximetilcelulosa sódica, 12 mg de manitol, 4 mg de poloxámero 188 y agua para inyectables (c.s. para 2 ml).

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con acromegalia:

- *en quienes* la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionales:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.
- Vipomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- Somatoliberinomas (*GRFomas*).

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

Sandostatin LAR solo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin LAR al día siguiente de haber recibido la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si

al cabo de 3 meses, la GH, el IGF-1 o los síntomas no se han controlado lo suficiente con una dosis de 30 mg, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

En pacientes que reciban una dosis estable de Sandostatin LAR se determinarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

Tumores endocrinos GEP

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos GEP funcionales

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las 2 semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En pacientes con síntomas y marcadores biológicos adecuadamente controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En pacientes en los que solo se haya logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores GEP puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo en la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los 2 primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas (véase el apartado FARMACODINÁMICA). El tratamiento con Sandostatin LAR para controlar un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

Disfunción hepática

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en pacientes con cirrosis hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con el uso de Sandostatin LAR en niños es escasa.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos ≥ 65 años. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de GH pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de GH y de la normalización de la concentración de IGF-1 en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida (véase también el apartado EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD).

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y eventos biliares

La colelitiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin y puede estar asociada a colecistitis y dilatación de las vías biliares (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Además, desde la comercialización del producto, se han notificado casos de colangitis como complicación de la colelitiasis en pacientes que recibían Sandostatin LAR. Se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo.

Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibidor sobre la GH, el glucagón y la liberación de insulina, Sandostatin LAR puede alterar la regulación de la glucosa. La tolerancia a la glucosa posprandial puede verse afectada. En algunos pacientes tratados con Sandostatin subcutáneo se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con diabetes mellitus de tipo I concomitante, Sandostatin LAR probablemente afecte la regulación de la glucosa, y podría disminuir las necesidades de insulina. En pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de Sandostatin puede aumentar la glucemia posprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de GH y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibidora de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación.

Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes.

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B₁₂ y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina B₁₂ en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin LAR.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la colelitiasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes fueron los mareos, el dolor localizado, el barro biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotropina [TSH], T4 total y T4 libre), las heces sueltas, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

La Tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos endocrinos	
Frecuente:	Hipotiroidismo; trastorno tiroideo (p. ej., TSH disminuida, T4 total disminuida y T4 libre disminuida)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Hiper glucemia
Frecuente:	Hipoglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito disminuido
Infrecuente:	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea
Frecuente:	Mareos
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Bradicardia
Infrecuente:	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas; cambio de color de las heces
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuente:	Colelitiasis
Frecuente:	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Prurito, erupción, alopecia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente:	Reacción en la zona de inyección
Frecuente:	Astenia
Exploraciones complementarias	
Frecuente:	Transaminasas elevadas

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Sandostatin LAR. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunitario

Reacción anafiláctica, alergia/reacciones de hipersensibilidad

Trastornos cardíacos

Arritmia

Trastornos hepatobiliares

Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Urticaria

Exploraciones complementarias

Fosfatasa alcalina elevada en sangre, γ -glutamyltransferasa elevada

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos gastrointestinales y de la nutrición

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor a la palpación abdominal y defensa abdominal. Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con octreotida cause deficiencias nutricionales por malabsorción.

Vesícula biliar y reacciones biliares

Se ha demostrado que los análogos de la somatostatina inhiben la contractilidad vesicular y reducen la secreción biliar, lo cual puede provocar anomalías vesiculares o barro biliar. En un 15% a 30% de los pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatin subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colelitiasis). La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años) es de entre el 5% y el 20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes con acromegalia o tumores GEP indica que, en comparación con el tratamiento subcutáneo, la terapia con Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colelitiasis. Cuando se forman cálculos biliares, estos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado «Recomendaciones relativas a la colelitiasis durante el tratamiento con Sandostatin LAR», al final de este prospecto).

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis inducida por colelitiasis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin. Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento.

Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con los análogos de la somatostatina. En pacientes acromegálicos y pacientes con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas

Se han descrito casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas durante el uso comercial del fármaco. Cuando suceden, afectan mayoritariamente a la piel y raramente a la boca y las vías respiratorias. Se han descrito casos aislados de choque anafiláctico.

Reacciones en la zona de inyección

Entre las reacciones en la zona de inyección se incluyen dolor, eritema, hemorragia, prurito, hinchazón o induración, que se han descrito en pacientes tratados con Sandostatin LAR. No obstante, estos eventos no precisaron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

Trombocitopenia

Desde la comercialización del producto, se han descrito casos de trombocitopenia, particularmente durante el tratamiento con Sandostatin (i.v.) en pacientes con cirrosis hepática, y durante el tratamiento con Sandostatin LAR. Esta situación revierte tras la suspensión del tratamiento.

INTERACCIONES

Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico cuando se administren junto con Sandostatin LAR (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

También podría ser preciso ajustar la dosis de insulina y de medicamentos antidiabéticos cuando se administren con Sandostatin LAR (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se ha observado que la octreotida disminuye la absorción intestinal de la ciclosporina y retarda la de la cimetidina.

La administración simultánea de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de esta última.

Algunos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina pueden reducir la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual quizás se deba a una inhibición de la GH. Como no se puede excluir que la octreotida ejerza este efecto, se han de utilizar con cautela los fármacos metabolizados principalmente por la CYP3A4 y cuyo índice terapéutico sea pequeño (p. ej., quinidina, terfenadina).

EMBARAZO, LACTANCIA Y FECUNDIDAD

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Desde la comercialización del producto, se ha tenido conocimiento de un escaso número de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, pero en la mitad de estos casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre de la gestación en dosis que variaban entre 100 y 300 µg diarios de Sandostatin subcutáneo o entre 20 y 30 mg mensuales de Sandostatin LAR. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos inducidos.

No se registraron anomalías ni malformaciones congénitas debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos con desenlace conocido.

Los estudios efectuados con Sandostatin en animales de laboratorio no han revelado que la octreotida ejerza efectos tóxicos sobre la función reproductiva. En las crías de rata se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las características endocrinas específicas de la especie estudiada (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor.

Lactancia

Se desconoce si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida pasa a la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin.

Fecundidad

Se desconoce si la octreotida afecta la fecundidad humana. No alteró la fecundidad de ratas macho ni hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Se han notificado algunos casos de sobredosis accidentales de Sandostatin LAR. Las dosis variaron de 100 a 163 mg mensuales de Sandostatin LAR. La única reacción adversa notificada fueron los sofocos.

Se han descrito casos de pacientes con cáncer que recibieron dosis de Sandostatin LAR de hasta 60 mg al mes y de hasta 90 mg cada 2 semanas. Estas dosis fueron generalmente bien toleradas, pero se registraron las siguientes reacciones adversas: polaquiuria, fatiga, depresión, ansiedad y falta de concentración.

El tratamiento de las sobredosis debe ser sintomático.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

La octreotida es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina natural, con efectos farmacológicos similares, pero considerablemente más duraderos. Inhibe la hipersecreción patológica de GH, así como de péptidos y serotonina producidos por el sistema GEP.

En *animales*, la octreotida es un inhibidor más potente de la liberación de GH, glucagón e insulina que la somatostatina, y tiene mayor selectividad por la inhibición de la GH y el glucagón.

En las *personas sanas*, la octreotida, al igual que la somatostatina, inhibe:

- La liberación de GH estimulada por la arginina, el ejercicio y la hipoglucemia inducida por la insulina.
- La liberación posprandial de insulina, glucagón, gastrina y otros péptidos del sistema GEP, así como la liberación de insulina y glucagón estimulada por la arginina.
- La liberación de TSH estimulada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH).

FARMACODINÁMICA

A diferencia de la somatostatina, la octreotida inhibe preferentemente a la GH más que a la insulina, y su administración no produce una hipersecreción hormonal de rebote (es decir, hipersecreción de GH en pacientes acromegálicos).

En pacientes acromegálicos, Sandostatin LAR (formulación galénica de octreotida que puede administrarse de forma repetida cada 4 semanas) da lugar a concentraciones séricas constantes y terapéuticas de octreotida, lo cual disminuye la concentración de GH y normaliza las concentraciones séricas de IGF-1 en la mayoría de los pacientes. En casi todos los pacientes, Sandostatin LAR reduce considerablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, como las cefaleas, la transpiración, las parestesias, la fatiga, las osteoartralgias y el síndrome del túnel carpiano. En un porcentaje significativo (50%) de pacientes acromegálicos con adenoma hipofisario secretor de GH que no habían recibido tratamiento previo, Sandostatin LAR redujo en más de un 20% el volumen del tumor.

En los *pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino GEP*, el tratamiento con Sandostatin LAR proporciona un control continuo de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente. A continuación se describe el efecto de la octreotida en diferentes tipos de tumores GEP:

Tumores carcinoides:

La administración de octreotida puede mejorar los síntomas, especialmente las crisis vasomotoras y la diarrea. En muchos casos, ello se acompaña de un descenso de la serotonina plasmática y de una eliminación urinaria reducida de ácido 5-hidroxiindolacético.

Vipomas:

La característica bioquímica de estos tumores es la producción excesiva del péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de octreotida alivia la diarrea secretora aguda típica de esta enfermedad, con la consiguiente mejora de la calidad de vida. Ello se acompaña de una mejora de las anomalías electrolíticas asociadas a la diarrea, como la hipopotasemia, con lo que se puede suspender el aporte de electrolitos y líquidos entéricos y parenterales. En algunos pacientes, la tomografía computarizada sugiere una ralentización o detención de la progresión del tumor, o incluso una reducción del mismo, especialmente de las metástasis hepáticas. La mejora clínica normalmente se acompaña de una reducción de las concentraciones plasmáticas de VIP, que pueden descender hasta ser normales.

Glucagonomas:

La administración de octreotida produce en la mayoría de los casos una mejoría notable del exantema migratorio necrolítico característico de esta enfermedad. El efecto de la octreotida sobre la diabetes mellitus leve, de aparición frecuente, no es pronunciado y no suele conllevar una reducción de las necesidades de insulina o hipoglucemiantes orales. La octreotida mejora la diarrea y, por consiguiente, produce un aumento de peso en los pacientes afectados. Aunque la administración de octreotida ocasiona a menudo una reducción inmediata de las concentraciones plasmáticas de glucagón, esta disminución no suele mantenerse durante la administración prolongada, a pesar de la continua mejora de los síntomas.

Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison:

Si bien el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes de los receptores H_2 controla la ulceración péptica recurrente que deriva de la hipersecreción crónica de ácido gástrico estimulada por la gastrina, dicho control puede ser parcial. La diarrea también puede ser un síntoma predominante no aliviado en todos los pacientes por este tratamiento. La octreotida, sola o con inhibidores de la bomba protónica o antagonistas de los receptores H_2 , puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, entre ellos la diarrea. También pueden aliviarse otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por parte del tumor, como son las crisis vasomotoras. La concentración plasmática de gastrina disminuye en algunos pacientes.

Insulinomas:

La administración de octreotida produce un descenso de la insulina inmunorreactiva circulante. En pacientes con tumores operables, la octreotida puede ayudar a restablecer y mantener la normoglucemia antes de la operación. En pacientes con tumores benignos o malignos inoperables se puede mejorar el control glucémico, incluso sin una reducción sostenida simultánea de las concentraciones circulantes de insulina.

Somatoliberinomas (*GRFomas*):

Estos tumores poco frecuentes se caracterizan por producir somatoliberina (hormona liberadora de la GH), solo o junto con otros péptidos activos. La octreotida mejora las características y los síntomas de la acromegalia resultante. Esto se debe probablemente a la inhibición de la secreción de GRF y GH, y puede acompañarse de una reducción de la hipertrofia hipofisaria.

FARMACOCINÉTICA

Tras inyecciones intramusculares únicas de Sandostatin LAR, las concentraciones séricas de octreotida alcanzan un valor máximo inicial transitorio en 1 hora, después de lo cual disminuyen de forma progresiva hasta dejar de ser detectables en un plazo de 24 horas. Después de este pico inicial del primer día, en la mayoría de los pacientes se mantienen concentraciones subterapéuticas de octreotida durante los siguientes 7 días. Posteriormente, las concentraciones de octreotida aumentan de nuevo, alcanzan una fase de meseta hacia el día 14 y permanecen relativamente constantes durante las 3 o 4 semanas siguientes. La concentración máxima del primer día es inferior a las concentraciones de la fase de meseta y ese día no se produce más de un 0,5% de la liberación total del fármaco. A partir del día 42 aproximadamente, la concentración de octreotida disminuye de forma lenta, coincidiendo con la fase de degradación terminal de la matriz polimérica de la forma farmacéutica.

Tras la administración de dosis únicas de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin LAR a pacientes con acromegalia, las concentraciones de octreotida son de 358, 926 y 1710 ng/l, respectivamente, en la fase de meseta. Las concentraciones séricas de octreotida en estado de equilibrio, que se alcanzan después de tres inyecciones separadas entre sí por 4 semanas, son alrededor de 1,6-1,8 veces mayores y ascienden a 1557 ng/l y 2384 ng/l tras la administración de inyecciones múltiples de 20 y 30 mg de Sandostatin LAR, respectivamente.

En pacientes con tumores carcinoides, las concentraciones séricas medias (y medianas) de octreotida en estado de equilibrio tras varios ciclos de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin LAR inyectados cada 4 semanas aumentaron también de forma proporcional a la dosis y fueron de 1231 (894), 2620 (2270) y 3928 (3010) ng/l, respectivamente.

No se apreció una acumulación de octreotida superior a la que cabe esperar de la superposición de las curvas de liberación tras la administración de hasta 28 inyecciones mensuales de Sandostatin LAR.

La farmacocinética de la octreotida tras la inyección de Sandostatin LAR es un reflejo de la liberación de la octreotida de la matriz polimérica y de la biodegradación de esta. Una vez liberada en la circulación general, la octreotida se distribuye según sus propiedades farmacocinéticas conocidas, como se describió en el caso de la administración subcutánea. El volumen de distribución de la octreotida en el estado de equilibrio es de 0,27 l/kg y la depuración total del organismo de 160 ml/min. La unión a proteínas plasmáticas es del 65% y el fármaco prácticamente no se une a glóbulos sanguíneos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Acromegalia

Se efectuaron inicialmente dos estudios clínicos de búsqueda de la dosis (SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00) con Sandostatin LAR en pacientes acromegálicos. Se trató de estudios prospectivos, de dosis únicas, con doble enmascaramiento, aleatorizados y multicéntricos diseñados para evaluar las siguientes dosis de Sandostatin LAR inyectadas por vía intramuscular: 10, 20 y 30 mg.

Se eligió para participar en esos estudios a pacientes que presentaban signos de inhibición de la GH con Sandostatin subcutáneo administrado tres veces al día antes del tratamiento. De los 93 pacientes admitidos, 78 eran «respondedores» (concentración sérica media de GH a las 12 horas inferior a 5 µg/l durante el pretratamiento con Sandostatin subcutáneo) y 15 eran «respondedores parciales» a Sandostatin subcutáneo (reducción de la concentración media de GH hasta un 50% del valor preterapéutico, pero no por debajo de 5 µg/l).

El criterio principal de eficacia fue la concentración sérica media de GH al cabo de 12 horas. Los resultados de los estudios con doble enmascaramiento SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00 revelaron que las dosis de 20 y 30 mg de Sandostatin LAR son capaces de reducir la concentración de GH a menos de 5 µg/l desde el día 14 hasta el día 42. La inyección intramuscular fue bien tolerada localmente, y el análisis de los eventos adversos reflejó las reacciones gastrointestinales conocidas a la octreotida.

Para confirmar la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia a largo plazo de Sandostatin LAR en pacientes acromegálicos, se efectuaron tres prolongaciones prospectivas y sin enmascaramiento de cada uno de los dos estudios con doble enmascaramiento anteriores (SMSC 201-E-02/-03/-04 y SMSC 202-E-01/-02/-03).

A todos los pacientes que habían participado en los estudios SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00, y que habían tolerado bien el medicamento en estudio se les ofreció la posibilidad de continuar el tratamiento con más inyecciones de Sandostatin LAR en los estudios de prolongación sin enmascaramiento. Participaron en esos estudios 101 pacientes, y 87 de ellos completaron todas las prolongaciones, de modo que recibieron 28 inyecciones de Sandostatin LAR.

Se permitió que los investigadores ajustaran las dosis hasta observar una respuesta terapéutica óptima (con dosis de 10, 20, 30 o excepcionalmente 40 mg). A partir de la simulación farmacocinética de las curvas obtenidas tras dosis únicas y teniendo en cuenta la linealidad de la farmacocinética de la octreotida, se consideró que un intervalo de 28 días entre inyecciones era ideal para proporcionar concentraciones estables de octreotida en estado de equilibrio. El criterio principal de eficacia en los estudios de prolongación fue la concentración sérica de GH al cabo de 8 horas.

Estos estudios de prolongación indicaron que el tratamiento a largo plazo con dosis intramusculares de 10-30 mg de Sandostatin LAR produce en pacientes acromegálicos que responden a Sandostatin subcutáneo una disminución continua de la concentración media de GH al cabo de 8 horas durante el intervalo de administración. Estos efectos se acompañaron de

una reducción pronunciada de la concentración de IGF-I y de una regresión persistente de los síntomas de acromegalia.

La tolerabilidad sistémica crónica de Sandostatin LAR fue satisfactoria, y el tipo, la severidad y la duración de los eventos adversos fueron similares a los descritos en el pasado con Sandostatin subcutáneo y durante los tratamientos breves con Sandostatin LAR.

Tumores GEP

El programa de ensayos clínicos con Sandostatin LAR en el tratamiento de tumores GEP consistió en un estudio clínico comparativo (SMSE 351) que se realizó en pacientes con síndrome carcinoide maligno controlado sintomáticamente con Sandostatin subcutáneo.

El estudio SMSE351 fue un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento, multicéntrico y prospectivo de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de dosis múltiples de Sandostatin LAR (dosis de 10, 20 y 30 mg), administradas cada 4 semanas, en comparación con Sandostatin subcutáneo administrado sin enmascaramiento. Se seleccionaron 93 pacientes, y 80 completaron el estudio.

La evaluación del éxito terapéutico, del éxito terapéutico parcial o del fracaso del tratamiento se basó en la magnitud y la duración de la supresión de los síntomas carcinoides, que se determinaron a través de la necesidad de tratamiento de rescate con Sandostatin en los pacientes aleatorizados a uno de los grupos de Sandostatin LAR o de la necesidad de aumentar la dosis en los pacientes aleatorizados al grupo de Sandostatin, al final de la semana 20 y 24 del estudio.

Al cabo de 20 y 24 semanas de tratamiento (momentos en los que se administraron la 5.^a y la 6.^a inyección, respectivamente) y al final del período de observación, Sandostatin LAR demostró ser tan eficaz como Sandostatin subcutáneo (véase la Tabla 3).

Tabla 3 **Resumen del éxito terapéutico en el estudio SMSE 351 (población por intención de tratar o IDT)**

Visita	Resultado del tratamiento	Sandostatin s.c. <i>n</i> (%)	Sandostatin LAR 10 mg <i>n</i> (%)	Sandostatin LAR 20 mg <i>n</i> (%)	Sandostatin LAR 30 mg <i>n</i> (%)
Semana 20	<i>N</i>	26	19	16	23
	Éxito	16 (61,5)	12 (63,2)	10 (62,5)	14 (60,9)
	Éxito parcial	1 (3,8)	2 (10,5)	1 (6,3)	-
Semana 24	<i>N</i>	26	19	15	21
	Éxito	14 (53,8)	12 (63,2)	9 (60,0)	13 (61,9)
	Éxito parcial	1 (3,8)	-	1 (6,7)	1 (4,8)
Final del período de observación	<i>N</i>	26	22	20	25
	Éxito	14 (53,8)	12 (54,5)	9 (45,0)	13 (52,0)
	Éxito parcial	1 (3,8)	-	1 (5,0)	1 (4,0)

Éxito: sin necesidad de un tratamiento de rescate con Sandostatin s.c. ni de aumentar la dosis de este último.

Éxito parcial: necesidad de un tratamiento de rescate con Sandostatin s.c. o de aumentar la dosis de este último en dos ocasiones como máximo durante las 4 semanas precedentes por un total de 5 días o menos.

Final del período de observación: última evaluación disponible desde el inicio del estudio.

Los datos obtenidos en el estudio SMSE 351 indican que Sandostatin LAR es tan eficaz y tan bien tolerado como las inyecciones subcutáneas de Sandostatin en el tratamiento de los pacientes con síntomas carcinoides.

Tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario

Un estudio de fase III comparativo con placebo, aleatorizado y con doble enmascaramiento (estudio PROMID) demostró que Sandostatin LAR inhibe el crecimiento tumoral en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio.

Se distribuyó aleatoriamente a 85 pacientes para recibir ya sea Sandostatin LAR en dosis de 30 mg cada 4 semanas (*n* = 42) o bien el placebo (*n* = 43) durante 18 meses o hasta la progresión tumoral o la muerte.

Los principales criterios de inclusión fueron: ausencia de tratamiento previo; tumores o carcinomas neuroendocrinos funcionalmente activos o inactivos, bien diferenciados, localmente inoperables o metastásicos, confirmados histológicamente; con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido, supuestamente originado en el intestino medio (si se había descartado su localización en el páncreas, el tórax u otro sitio).

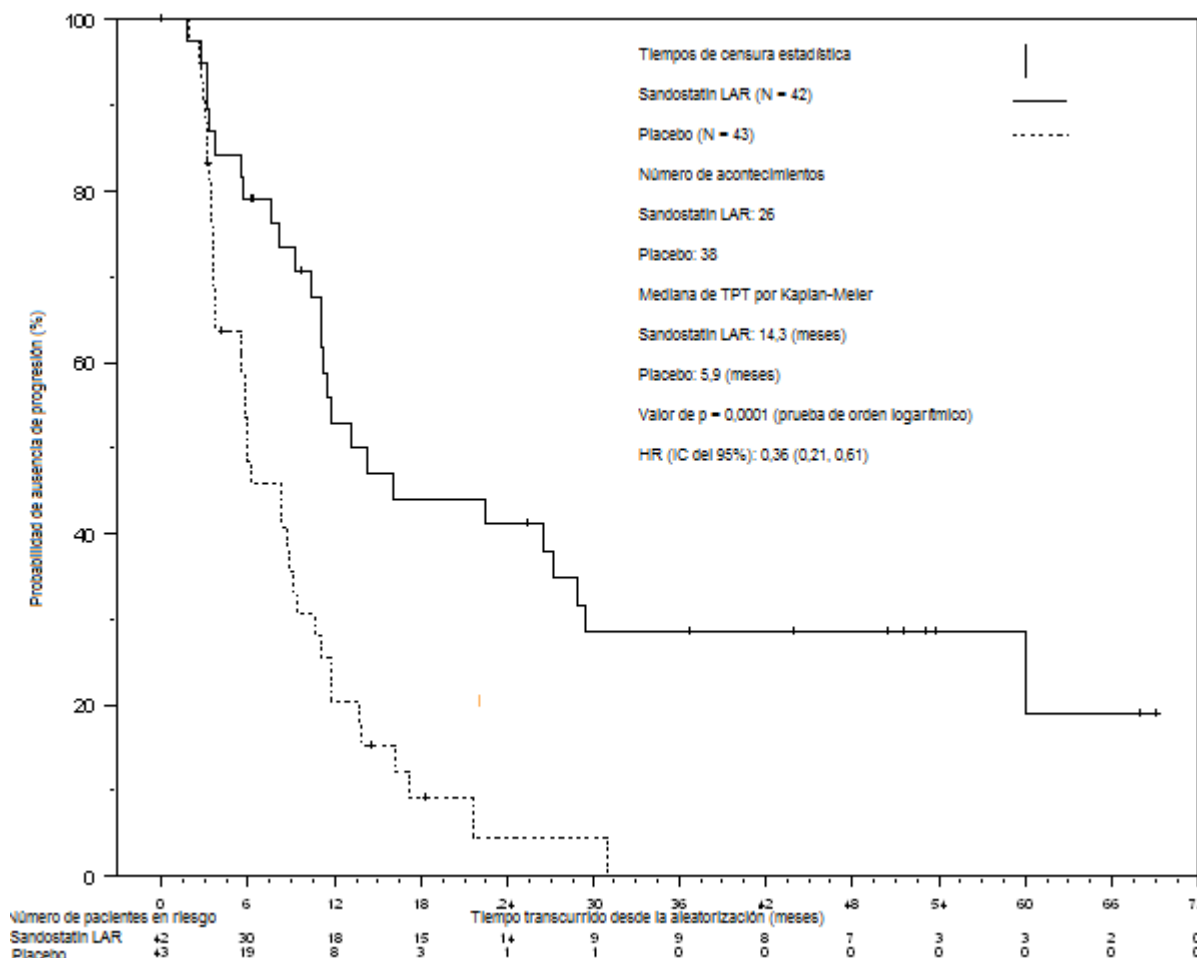
El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor (TP) o la muerte relacionada con el tumor basado en una evaluación radiológica central aplicando los criterios de la OMS.

Sandostatin LAR fue superior al placebo con respecto al TP, con 26 y 38 progresiones tumorales o muertes relacionadas con el tumor en el grupo de Sandostatin LAR y en el grupo del placebo,

respectivamente (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,36; IC del 95%: 0,21-0,61; $p = 0,0001$) (véase la Figura 1).

La mediana de TP fue de 14,3 meses (IC del 95%: 11,0-28,8 meses) en el grupo de Sandostatin LAR, y de 5,9 meses (IC del 95%: 3,7-9,2 meses) en el grupo del placebo.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier del TTP según el grupo de tratamiento (población completa de análisis)



El valor de p es bilateral y es significativo al nivel de 0,0122.

Las pruebas del orden logarítmico y de Cox se han estratificado según si el tumor era funcionalmente activo en el momento de la aleatorización, como constaba en el CRD.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes con tumores funcionalmente activos (HR = 0,41; IC del 95%: 0,18-0,92) e inactivos (HR = 0,32; IC del 95%: 0,15-0,66).

Debido al significativo beneficio clínico de Sandostatin LAR que se apreció en este análisis intermedio preplanificado, se decidió suspender el reclutamiento.

Después de unos 4,5 años más de seguimiento, el cociente de riesgos instantáneos correspondiente a la supervivencia general entre Sandostatin LAR y el placebo fue de 0,86 (IC del 95%: 0,46-1,60), favorable a Sandostatin LAR. Los resultados de supervivencia general

deben interpretarse con cautela debido al reducido número de eventos y al gran número de pacientes del grupo del placebo que recibieron una terapia de seguimiento con análogos de la somatostatina.

En este ensayo, los efectos adversos de Sandostatin LAR fueron los que cabía esperar del perfil toxicológico establecido del producto.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad tras dosis repetidas

En dos estudios de toxicidad tras dosis repetidas realizados en ratas que recibieron inyecciones intramusculares de 2,5 mg de Sandostatin LAR (50 mg de microesferas) cada 4 semanas durante 21 o 24 semanas no se observaron signos patológicos relacionados con el fármaco durante la necropsia. El único dato anatomopatológico de interés fue la miositis granulomatosa reversible que ocasionaron las microesferas en el lugar de la inyección, tanto en las ratas tratadas como en los animales testigos.

Genotoxicidad

La octreotida y sus metabolitos carecieron de poder mutágeno cuando se investigaron *in vitro* en sistemas analíticos validados (bacterias y células de mamífero). En uno de los estudios se observó una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en células de hámster chino V79, pero solo cuando las concentraciones eran elevadas y citotóxicas. Sin embargo, no se apreció un aumento de las aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos incubados con acetato de octreotida. *In vivo*, no se ha observado actividad clastógena en la médula ósea de los ratones tratados con octreotida por vía intravenosa (ensayo de micronúcleos), ni se hallaron signos de genotoxicidad en los ratones macho cuando se efectuó un ensayo de reparación del ADN en cabezas de espermatozoides. Las microesferas carecieron de poder mutágeno en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

Carcinogenia y toxicidad crónica

En los estudios de ratas a las que se administraron dosis diarias de Sandostatin subcutáneo de hasta 1,25 mg/kg de peso corporal, se observaron fibrosarcomas, principalmente en algunos machos, en el lugar de la inyección subcutánea después de 52, 104 y 113 o 116 semanas. En los testigos también se apreciaron tumores locales, pero el desarrollo de estos tumores se atribuyó a un trastorno fibroplásico producido por unos efectos irritantes y sostenidos en el lugar de la inyección, potenciado por la acidez del vehículo de manitol y ácido láctico. Esta reacción hística inespecífica parecía ser característica de las ratas. No se observaron lesiones neoplásicas en los ratones tratados con inyecciones subcutáneas diarias de hasta 2 mg/kg de Sandostatin durante 99 semanas, ni tampoco en perros que recibieron inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas.

El estudio de carcinogenia de 116 semanas efectuado en ratas que recibieron Sandostatin subcutáneo también reveló la presencia de adenocarcinomas endometriales, cuya incidencia llegó a ser estadísticamente significativa con la dosis subcutánea más alta, de 1,25 mg/kg

diarios. Este hallazgo se asoció a una incidencia elevada de endometritis, un menor número de cuerpos lúteos en el ovario, una disminución de los adenomas mamarios y a la presencia de dilatación luminal y glandular uterina, todo lo cual apunta a un cuadro de desequilibrio hormonal. La información disponible indica claramente que los tumores de carácter endocrino son específicos de la rata como especie animal y carecen de interés a efectos del uso del medicamento en los seres humanos.

Toxicidad para la función reproductora

Se han realizado estudios de reproducción con dosis parenterales de Sandostatin de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día en ratas y conejos. Los estudios revelaron un cierto retraso del desarrollo fisiológico en las crías de las ratas, que era pasajero y muy probablemente atribuible a la inhibición de la GH causada por la exagerada actividad farmacodinámica. No hubo indicios de que la octreotida causara efectos teratógenos, embriofetales o sobre la función reproductora.

Las microesferas carecieron de efectos tóxicos en los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en ratas y conejos.

INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

INCOMPATIBILIDADES

Sandostatin LAR en microesferas inyectables ha de utilizarse como un envase unidosis, sin diluirlo con otros productos. Por lo tanto, no se han recabado datos de compatibilidad con otros productos.

CONSERVACIÓN

Conservar entre 2 y 8 °C (en refrigeración). No congelar. Mantener el vial en el envase para protegerlo de la luz. Sandostatin LAR puede permanecer a una temperatura inferior a 25 °C el día de la inyección. No obstante, la suspensión debe prepararse justo antes de la inyección intramuscular.

Sandostatin LAR no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») que figura en el envase.

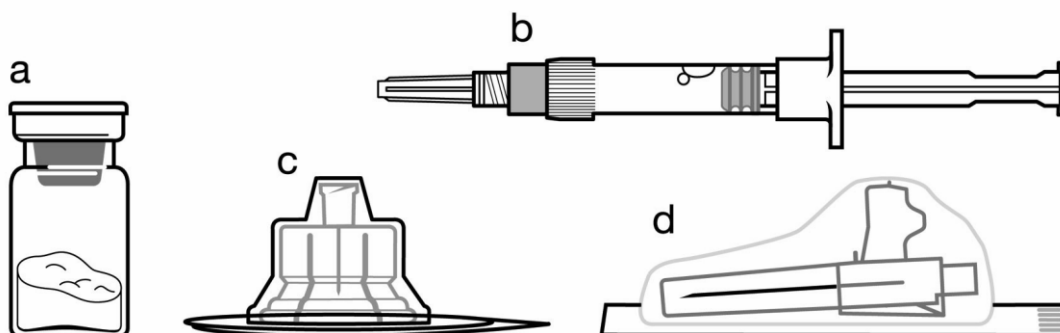
INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Kit con adaptador para el vial y aguja con dispositivo de seguridad

Instrucciones para la preparación y la inyección intramuscular de Sandostatin LAR

SOLO PARA INYECCIÓN INTRAGLÚTEA PROFUNDA

Contenido



- a Un vial de Sandostatin LAR (polvo)
- b Una jeringa precargada de vehículo (para la reconstitución del producto)
- c Un adaptador para el vial (para la reconstitución del producto)
- d Una aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad

Siga escrupulosamente las instrucciones que se indican a continuación para garantizar la reconstitución adecuada de Sandostatin LAR antes de la inyección intraglútea profunda.

Hay tres acciones críticas en la reconstitución de Sandostatin LAR. **Su falta de cumplimiento puede hacer que el producto no se administre adecuadamente.**

- **El kit de inyección debe alcanzar la temperatura ambiente.** Extraiga el kit de inyección del refrigerador y déjelo aclimatar a temperatura ambiente 30 minutos como mínimo y 24 horas como máximo antes de reconstituir el producto.
- Después de añadir el diluyente, deje reposar el vial 5 minutos para **garantizar que el polvo se sature por completo.**
- Tras la saturación, **agite el vial con moderación** en el plano horizontal durante 30 segundos como mínimo **hasta que se forme una suspensión homogénea.**

La suspensión de Sandostatin LAR debe prepararse **inmediatamente** antes de la inyección.

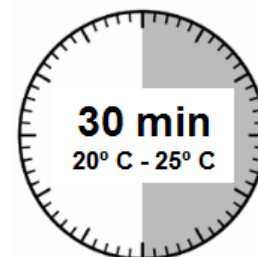
Solo un profesional sanitario capacitado debe administrar Sandostatin LAR.

Paso 1

- Extraiga el kit de inyección de Sandostatin LAR del lugar en que se ha conservado refrigerado.

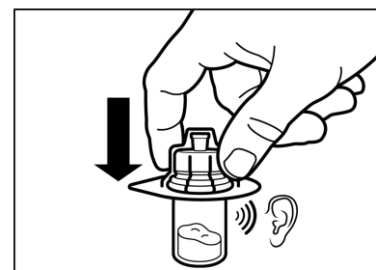
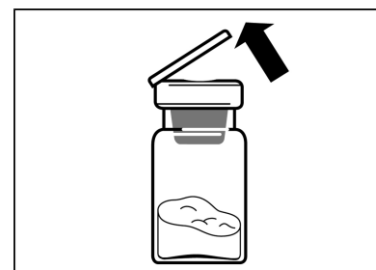
ATENCIÓN: Inicie el proceso de reconstitución solo después de que el kit de inyección haya alcanzado la temperatura ambiente (esto es fundamental). Deje reposar el kit a temperatura ambiente 30 minutos como mínimo y 24 horas como máximo antes de proceder a la reconstitución del producto.

Nota: Si fuera necesario, el kit de inyección puede volver a refrigerarse.



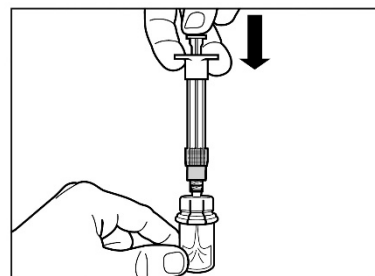
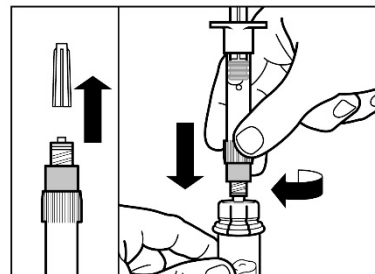
Paso 2

- Retire el disco de plástico del vial y desinfecte el tapón de goma del vial con una toallita embebida en alcohol.
- Quite la película protectora del soporte del adaptador, pero NO separe el adaptador de su soporte.
- Coloque el adaptador sobre la boca del vial sosteniéndolo por su soporte y presiónelo a fondo hasta encajarlo en el vial (lo que quedará confirmado por un «clic»).
- Separe verticalmente el soporte del adaptador.



Paso 3

- Quite el capuchón protector de la jeringa precargada de diluyente y enrosque la jeringa en el adaptador del vial.
- Empuje lentamente el émbolo a fondo para trasvasar todo el diluyente de la jeringa al vial.

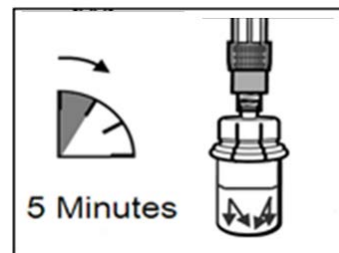


Paso 4

ATENCIÓN: Es fundamental dejar reposar el vial durante 5 minutos para garantizar que el diluyente sature por completo el polvo.

Nota: El émbolo puede ascender debido a un ligero exceso de presión interna en el vial, pero es normal.

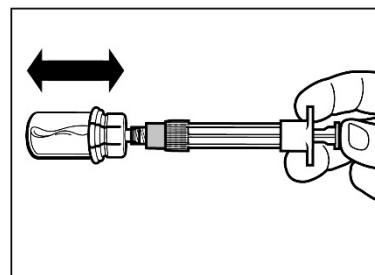
- Mientras tanto, prepare al paciente para la inyección.



Paso 5

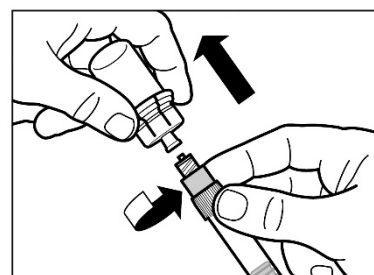
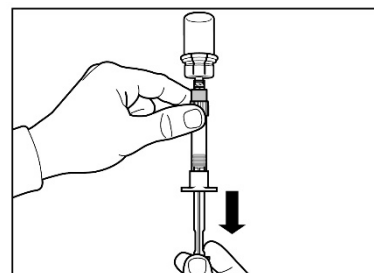
- Al finalizar el período de saturación, vuelva a presionar el émbolo a fondo.

ATENCIÓN: Mantenga el émbolo presionado y agite el vial **moderadamente** en el plano horizontal **durante 30 segundos como mínimo** para suspender completamente el polvo (se forma una suspensión lechosa uniforme). **Si el polvo no queda completamente suspendido, vuelva a agitar moderadamente otros 30 segundos.**



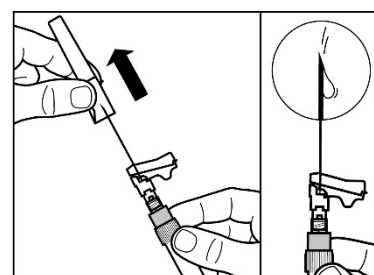
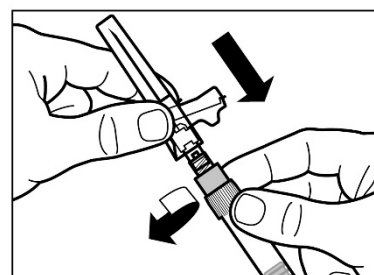
Paso 6

- Desinfecte el lugar donde pondrá la inyección con una toallita embebida en alcohol.
- Invierta la jeringa y el vial, tire del émbolo hacia atrás **lentamente** y trasvase todo el contenido del vial a la jeringa.
- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.



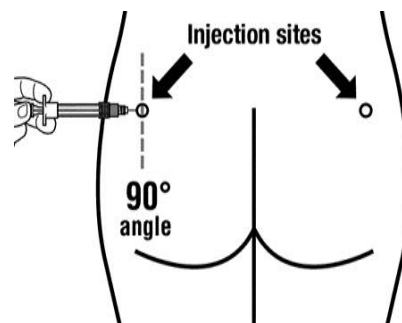
Paso 7

- Enrosque la aguja con dispositivo de seguridad en la jeringa.
- Vuelva a agitar suavemente la jeringa para mantener la suspensión lechosa uniforme.
- Quite el capuchón protector de la aguja.
- Golpee suavemente la jeringa para eliminar las burbujas visibles y expúlselas de la jeringa. Compruebe que el lugar de la inyección no se ha contaminado.
- Proceda de **inmediato** con el **Paso 8** para la administración al paciente. Toda demora conlleva un riesgo de sedimentación.



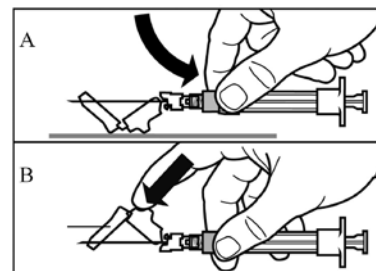
Paso 8

- Sandostatin LAR debe administrarse únicamente por inyección intraglútea profunda, **NUNCA** por vía intravenosa.
- Introduzca la aguja a fondo en el glúteo izquierdo o derecho (con un ángulo de 90°).
- Tire lentamente del émbolo hacia atrás para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo; si este fuera el caso, cambie la posición de la aguja.
- Presione el émbolo con una fuerza constante hasta que quede vacía la jeringa. Una vez finalizada la inyección, retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad (como se indica en el **Paso 9**).



Paso 9

- Active el dispositivo de seguridad utilizando uno de los dos métodos:
 - o presione la bisagra del dispositivo de seguridad contra una superficie rígida (figura A),
 - o empuje la bisagra con el dedo (figura B).
- Un «clic» audible confirmará la activación adecuada del dispositivo de seguridad.
- Deseche de inmediato la jeringa usada en un recipiente para objetos punzantes.



Recomendaciones relativas a la colelitiasis durante el tratamiento con Sandostatin LAR

1. Debe realizarse una ecografía de la vesícula biliar del paciente antes de iniciar el tratamiento con octreotida.
2. Deben realizarse ecografías periódicas de la vesícula biliar del paciente, de preferencia cada 6 meses, durante el tratamiento con Sandostatin LAR.
3. Si existen cálculos antes de comenzar el tratamiento, deben sopesarse los posibles beneficios del tratamiento con Sandostatin LAR frente a los riesgos asociados a dichos cálculos. No hay indicios de que Sandostatin LAR perjudique la evolución o el pronóstico de los cálculos biliares ya existentes.
4. Tratamiento de los pacientes con colelitiasis asociada a Sandostatin LAR:
 - a) **Colelitiasis asintomática** Cabe la posibilidad de continuar con el tratamiento con Sandostatin LAR o no, ello dependerá de una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos. En uno u otro caso, no es necesario tomar medidas, salvo continuar con la vigilancia, con mayor asiduidad si se estima necesario.
 - b) **Colelitiasis sintomática**

El tratamiento con Sandostatin LAR se interrumpirá o proseguirá según una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos. En uno u otro caso, la colelitiasis debe tratarse como cualquier colelitiasis sintomática. El tratamiento médico puede consistir en una biterapia con ácidos biliares (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico [CDCA] junto con ácido ursodesoxicólico [UDCA] o una monoterapia con UDCA, y supervisión ecográfica hasta que los cálculos hayan desaparecido por completo). Consulte la posología y la duración del tratamiento con CDCA o UDCA en la información de prescripción local aprobada.

Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de conformidad con las normas locales.

Nota: Sandostatin LAR debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Abril de 2020

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

Reacciones adversas:

♦ **Muy frecuentes ($\geq 1/10$):** las reacciones adversas son diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia, cefalea, colelitiasis, hiperglucemia y reacción en la zona de inyección. ♦ **Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** las reacciones adversas son dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas, cambio de color de las heces, mareos, astenia, hipotiroidismo, trastorno tiroideo (p. ej., tirotropina [TSH], T4 total y T4 libre disminuidas), colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, intolerancia a la glucosa, anorexia, elevación de transaminasas, prurito, exantema, alopecia, disnea y bradicardia. ♦ **Infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):** las reacciones adversas son deshidratación y taquicardia. ♦ **Notificadas desde la comercialización:** se han notificado las siguientes reacciones adversas: anafilaxia, casos aislados de choque (*shock*) anafiláctico, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, urticaria, pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica, arritmia, trombocitopenia, fosfatasa alcalina elevada y γ -glutamyltransferasa elevada.

Interacciones: ♦ Absorción intestinal deficiente de ciclosporina y cimetidina; mayor biodisponibilidad de bromocriptina. ♦ Cautela con el uso simultáneo de medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4 y cuyo índice terapéutico sea pequeño. ♦ Podría ser necesario ajustar la dosis de los antidiabéticos, los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

PRESENTACIONES COMERCIALES

SANDOSTATIN® LAR 30 mg microesferas para inyección caja con una bandeja rígida de plástico con vial de Sandostatin® LAR 30mg, jeringa precargada de vehículo(2.0ml) adaptador,aguja	Reg. INVIMA 2019M-011700 R2
--	-----------------------------

Referencia:	2020-PSB/GLC-1107-s
--------------------	---------------------

Fecha de Distribución:	30 de abril de 2020
-------------------------------	---------------------

NOTA

Los medicamentos deben conservarse fuera del alcance de los niños.

Antes de proceder a la prescripción, sírvase leer por completo la información respectiva.

Si desea reportar un evento adverso ingrese al siguiente link: <https://www.report.novartis.com/> o a través del correo electrónico: colombia.farmacovigilancia@novartis.com

Novartis de Colombia S.A.

Calle 93B No. 16-31

PBX 654 44 44

Bogotá, D.C.

® = Marca registrada

SANDOSTATIN® LAR®

Inhibidor de la hormona de crecimiento.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Forma farmacéutica

Polvo y disolvente para suspensión inyectable.

Polvo: blanco a blanco con tintes amarillentos.

Disolvente para suspensión inyectable: solución límpida, entre incolora y levemente amarilla o marrón.

Sandostatin LAR es una formulación de octreotida inyectable de acción prolongada. El polvo (microesferas para suspensión inyectable) debe suspenderse en un vehículo inmediatamente antes de la inyección intramuscular.

Sustancia activa

La sustancia activa es octreotida (péptido libre): 10, 20 o 30 mg corresponden nominalmente al 4,15% del peso neto, equivalente a 4,65% de acetato de octreotida.

Excipientes

Vial

Poli(D,L-láctida-coglicolida): 78,35% del peso neto nominal; manitol estéril: 17,0% del peso neto nominal.

Jeringa precargada

Una **jeringa precargada** (disolvente para uso parenteral) contiene 14 mg de carboximetilcelulosa sódica, 12 mg de manitol, 4 mg de poloxámero 188 y agua para inyectables (c.s. para 2 ml).

Las formulaciones farmacéuticas pueden diferir de un país a otro.

INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con acromegalia:

- *en quienes* la cirugía o la radioterapia son inadecuadas o ineficaces, o durante el tiempo necesario para que la radioterapia alcance su eficacia máxima.

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores endocrinos gastroenteropancreáticos (GEP) funcionales:

- Tumores carcinoides con características del síndrome carcinoide.

- Vipomas.
- Glucagonomas.
- Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison.
- Insulinomas, para el control preoperatorio de la hipoglucemia y el tratamiento de mantenimiento.
- Somatoliberinomas (*GRFomas*).

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Población destinataria general

Sandostatin LAR solo puede administrarse por inyección intraglútea profunda. En la administración repetida, las inyecciones deben alternarse entre los glúteos izquierdo y derecho (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

Acromegalia

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas durante 3 meses. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo pueden comenzar el tratamiento con Sandostatin LAR al día siguiente de haber recibido la última dosis de Sandostatin subcutáneo. Posteriormente, el ajuste de la dosis debe basarse en las concentraciones séricas de somatotropina (hormona del crecimiento; GH) y de somatomedina C (factor de crecimiento insulinoide de tipo 1; IGF-1), así como en los síntomas clínicos.

Si durante los 3 primeros meses de tratamiento no se ha conseguido un control completo de los síntomas clínicos y los parámetros bioquímicos (GH, IGF-1), es decir, si las concentraciones de GH son todavía superiores a 2,5 µg/l, la dosis puede aumentarse a 30 mg cada 4 semanas. Si al cabo de 3 meses, la GH, el IGF-1 o los síntomas no se han controlado lo suficiente con una dosis de 30 mg, se puede aumentar la dosis a 40 mg cada 4 semanas.

En pacientes que reciban una dosis estable de Sandostatin LAR se determinarán la GH y el IGF-1 cada 6 meses.

Tumores endocrinos GEP

Tratamiento de pacientes con síntomas asociados a tumores neuroendocrinos GEP funcionales

Se recomienda iniciar el tratamiento con 20 mg de Sandostatin LAR administrado cada 4 semanas. Los pacientes en tratamiento con Sandostatin subcutáneo deben seguir recibiendo la dosis previamente eficaz durante las 2 semanas posteriores a la primera inyección de Sandostatin LAR.

En pacientes con síntomas y marcadores biológicos adecuadamente controlados al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede reducirse a 10 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En pacientes en los que solo se haya logrado un control parcial de los síntomas al cabo de 3 meses de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 30 mg de Sandostatin LAR cada 4 semanas.

En los días en que los síntomas asociados a los tumores GEP puedan aumentar durante el tratamiento con Sandostatin LAR, se recomienda la administración adicional de Sandostatin subcutáneo en la dosis utilizada antes del tratamiento con Sandostatin LAR. Ello puede suceder principalmente durante los 2 primeros meses de tratamiento, hasta que se alcanzan las concentraciones terapéuticas de octreotida.

Tratamiento de pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario

La dosis recomendada de Sandostatin LAR es de 30 mg cada 4 semanas (véase el apartado FARMACODINÁMICA). El tratamiento con Sandostatin LAR para controlar un tumor debe continuar en ausencia de progresión tumoral.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

La disfunción renal no alteró la exposición total (AUC) a la octreotida cuando esta se administró por vía subcutánea en forma de Sandostatin. Por consiguiente, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR.

Disfunción hepática

En un estudio con Sandostatin administrado por vía subcutánea e intravenosa se demostró que la capacidad de eliminación puede ser menor en pacientes con cirrosis hepática, pero no en los pacientes con esteatosis hepática. Dado el amplio margen terapéutico de la octreotida, no se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en pacientes con cirrosis hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

La experiencia con el uso de Sandostatin LAR en niños es escasa.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

En un estudio con Sandostatin subcutáneo, no fue necesario ajustar la dosis en los sujetos ≥ 65 años. Por consiguiente, tampoco se considera necesario ajustar la dosis de Sandostatin LAR en este grupo de pacientes.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la octreotida o a cualquiera de los excipientes (véase el apartado DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Generales

Dado que los tumores hipofisarios secretores de GH pueden expandirse y producir complicaciones graves (por ejemplo, defectos del campo visual) es esencial vigilar de cerca a todos los pacientes. Si aparecen signos de expansión tumoral, se aconsejan otros procedimientos.

Los beneficios terapéuticos de la disminución de las concentraciones de GH y de la normalización de la concentración de IGF-1 en mujeres acromegálicas podrían traducirse en una restauración de la fecundidad. En consecuencia, debe aconsejarse a las pacientes con posibilidad de quedar embarazadas que, de ser necesario, utilicen un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con octreotida (véase también el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR).

En pacientes que reciban tratamientos prolongados con octreotida debe vigilarse la función tiroidea.

Eventos cardiovasculares

Se han registrado casos de bradicardia (categoría de frecuencia: frecuente). Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Vesícula biliar y eventos biliares

La colelitiasis es un evento muy frecuente durante el tratamiento con Sandostatin y puede estar asociada a colecistitis y dilatación de las vías biliares (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Además, desde la comercialización del producto, se han notificado casos de colangitis como complicación de la colelitiasis en pacientes que recibían Sandostatin LAR. Se recomienda realizar una ecografía de la vesícula biliar antes de iniciar el tratamiento con Sandostatin LAR y aproximadamente cada 6 meses durante el mismo.

Metabolismo de la glucosa

Dado su efecto inhibitorio sobre la GH, el glucagón y la liberación de insulina, Sandostatin LAR puede alterar la regulación de la glucosa. La tolerancia a la glucosa posprandial puede verse afectada. En algunos pacientes tratados con Sandostatin subcutáneo se ha visto que la administración crónica del medicamento puede inducir un estado de hiperglucemia persistente. También se ha comunicado hipoglucemia.

En pacientes con diabetes mellitus de tipo I concomitante, Sandostatin LAR probablemente afecte la regulación de la glucosa, y podría disminuir las necesidades de insulina. En pacientes no diabéticos y en los diabéticos de tipo II con reservas parcialmente íntegras de insulina, la administración subcutánea de Sandostatin puede aumentar la glucemia posprandial. Por consiguiente, se recomienda vigilar la tolerancia a la glucosa y el tratamiento antidiabético.

En pacientes con insulinomas, la octreotida, al inhibir con mayor potencia relativa la secreción de GH y de glucagón que la secreción de insulina, y dado que su acción inhibidora de la insulina dura menos tiempo, puede acrecentar el grado de la hipoglucemia y prolongar su duración. Estos pacientes deben ser objeto de una estrecha observación.

Nutrición

La octreotida puede alterar la absorción de grasas de la dieta en algunos pacientes.

Se han observado concentraciones reducidas de vitamina B₁₂ y resultados anormales en las pruebas de Schilling en algunos pacientes tratados con octreotida. En pacientes que hayan sufrido una carencia de vitamina B₁₂ en el pasado se recomienda vigilar la concentración de dicha vitamina durante el tratamiento con Sandostatin LAR.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con octreotida son trastornos gastrointestinales, trastornos del sistema nervioso, trastornos hepatobiliares y trastornos del metabolismo y la nutrición.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los ensayos clínicos con la octreotida fueron la diarrea, el dolor abdominal, las náuseas, la flatulencia, la cefalea, la coleditiasis, la hiperglucemia y el estreñimiento. Otras reacciones adversas frecuentes fueron los mareos, el dolor localizado, el barro biliar, la disfunción tiroidea (p. ej., disminución de las concentraciones de tirotropina [TSH], T4 total y T4 libre), las heces sueltas, el deterioro de la tolerancia a la glucosa, los vómitos, la astenia y la hipoglucemia.

La Tabla 1 agrupa las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos con la octreotida.

Resumen tabulado de reacciones adversas descritas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas descritas en los ensayos clínicos (Tabla 1) se han ordenado según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden decreciente de gravedad. También se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\,000$).

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

Trastornos endocrinos	
Frecuente:	Hipotiroidismo; trastorno tiroideo (p. ej., TSH disminuida, T4 total disminuida y T4 libre disminuida)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuente:	Hiperglucemia
Frecuente:	Hipoglucemia, alteración de la tolerancia a la glucosa, apetito disminuido
Infrecuente:	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuente:	Cefalea
Frecuente:	Mareos
Trastornos cardíacos	
Frecuente:	Bradicardia
Infrecuente:	Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuente:	Disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuente:	Diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia
Frecuente:	Dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas; cambio de color de las heces
Trastornos hepatobiliares	
Muy frecuente:	Colelitiasis
Frecuente:	Colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuente:	Prurito, erupción, alopecia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuente:	Reacción en la zona de inyección
Frecuente:	Astenia
Exploraciones complementarias	
Frecuente:	Transaminasas elevadas

Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las reacciones adversas siguientes se han obtenido de comunicaciones espontáneas y de casos publicados en la literatura médica desde la comercialización de Sandostatin LAR. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria en una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia y por lo tanto esta se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, y dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario
Reacción anafiláctica, alergia/reacciones de hipersensibilidad
Trastornos cardíacos
Arritmia
Trastornos hepatobiliares
Pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria
Exploraciones complementarias
Fosfatasa alcalina elevada en sangre, γ -glutamyltransferasa elevada

Descripción de reacciones adversas específicas

Trastornos gastrointestinales y de la nutrición

En raras ocasiones, los efectos secundarios gastrointestinales pueden semejarse a una obstrucción intestinal aguda, con distensión abdominal progresiva, dolor epigástrico intenso, dolor a la palpación abdominal y defensa abdominal. Aunque es posible que aumente la eliminación fecal de las grasas, hasta la fecha no hay pruebas de que el tratamiento prolongado con octreotida cause deficiencias nutricionales por malabsorción.

Vesícula biliar y reacciones biliares

Se ha demostrado que los análogos de la somatostatina inhiben la contractilidad vesicular y reducen la secreción biliar, lo cual puede provocar anomalías vesiculares o barro biliar. En un 15% a 30% de los pacientes en tratamiento prolongado con Sandostatin subcutáneo se ha notificado la formación de cálculos biliares (colecistitis). La prevalencia en la población general (de 40 a 60 años) es de entre el 5% y el 20%. La exposición a largo plazo a Sandostatin LAR de pacientes con acromegalia o tumores GEP indica que, en comparación con el tratamiento subcutáneo, la terapia con Sandostatin LAR no aumenta la incidencia de colecistitis. Cuando se forman cálculos biliares, estos suelen ser asintomáticos; los cálculos sintomáticos deben disolverse con ácidos biliares o eliminarse quirúrgicamente (véase el apartado «Recomendaciones relativas a la colecistitis durante el tratamiento con Sandostatin LAR», al final de este prospecto).

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis inducida por colecistitis en pacientes que recibían un tratamiento subcutáneo prolongado con Sandostatin. Se han descrito casos muy infrecuentes de pancreatitis aguda que apareció en las primeras horas o días de tratamiento con Sandostatin subcutáneo y se resolvió al retirar el medicamento.

Trastornos cardíacos

La bradicardia es una reacción adversa frecuente con los análogos de la somatostatina. En pacientes acromegálicos y pacientes con síndrome carcinoide se observaron alteraciones del

ECG tales como prolongación del intervalo QT, desviación del eje, repolarización precoz, bajo voltaje, transición R/S, progresión precoz de la onda R y alteraciones inespecíficas del segmento ST-T. Sin embargo, dado que muchos de estos pacientes padecían cardiopatías subyacentes, no se ha podido confirmar la relación de causalidad entre estas observaciones y el acetato de octreotida (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Hipersensibilidad y reacciones anafilácticas

Se han descrito casos de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas durante el uso comercial del fármaco. Cuando suceden, afectan mayoritariamente a la piel y raramente a la boca y las vías respiratorias. Se han descrito casos aislados de choque anafiláctico.

Reacciones en la zona de inyección

Entre las reacciones en la zona de inyección se incluyen dolor, eritema, hemorragia, prurito, hinchazón o induración, que se han descrito en pacientes tratados con Sandostatin LAR. No obstante, estos eventos no precisaron ninguna intervención clínica en la mayoría de los casos.

Trombocitopenia

Desde la comercialización del producto, se han descrito casos de trombocitopenia, particularmente durante el tratamiento con Sandostatin (i.v.) en pacientes con cirrosis hepática, y durante el tratamiento con Sandostatin LAR. Esta situación revierte tras la suspensión del tratamiento.

INTERACCIONES

Podría ser necesario ajustar la dosis de fármacos como los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico cuando se administren junto con Sandostatin LAR (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

También podría ser preciso ajustar la dosis de insulina y de medicamentos antidiabéticos cuando se administren con Sandostatin LAR (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Se ha observado que la octreotida disminuye la absorción intestinal de la ciclosporina y retarda la de la cimetidina.

La administración simultánea de octreotida y bromocriptina aumenta la biodisponibilidad de esta última.

Algunos datos publicados indican que los análogos de la somatostatina pueden reducir la depuración metabólica de los compuestos metabolizados por las enzimas del citocromo P450, lo cual quizás se deba a una inhibición de la GH. Como no se puede excluir que la octreotida ejerza este efecto, se han de utilizar con cautela los fármacos metabolizados principalmente por la CYP3A4 y cuyo índice terapéutico sea pequeño (p. ej., quinidina, terfenadina).

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

No se han realizado estudios comparativos adecuados en embarazadas. Desde la comercialización del producto, se ha tenido conocimiento de un escaso número de embarazos en pacientes acromegálicas expuestas al medicamento, pero en la mitad de estos casos se desconoce el desenlace del embarazo. La mayoría de las mujeres recibieron la octreotida durante el primer trimestre de la gestación en dosis que variaban entre 100 y 300 µg diarios de Sandostatin subcutáneo o entre 20 y 30 mg mensuales de Sandostatin LAR. En alrededor de dos tercios de los casos cuyo desenlace se conoce, las mujeres decidieron continuar el tratamiento con la octreotida durante el embarazo. En la mayoría de estos casos, los recién nacidos fueron normales aunque también se notificaron varios abortos espontáneos durante el primer trimestre y unos cuantos abortos inducidos.

No se registraron anomalías ni malformaciones congénitas debidas al uso de la octreotida en ninguno de los embarazos con desenlace conocido.

Los estudios efectuados con Sandostatin en animales de laboratorio no han revelado que la octreotida ejerza efectos tóxicos sobre la función reproductiva. En las crías de rata se ha observado un retraso pasajero del crecimiento, pero ello se debía probablemente a las características endocrinas específicas de la especie estudiada (véase el apartado Datos en animales).

Sandostatin debe prescribirse a las gestantes únicamente en casos de fuerza mayor.

Datos en animales

Se han realizado estudios de reproducción con dosis parenterales de Sandostatin de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día en ratas y conejos. Los estudios revelaron un cierto retraso del desarrollo fisiológico en las crías de las ratas, que fue pasajero y muy probablemente atribuible a la inhibición de la GH causada por la exagerada actividad farmacodinámica. No hubo indicios de que la octreotida causara efectos teratógenos, embriofetales o sobre la función reproductora.

Las microesferas carecieron de efectos tóxicos en los estudios convencionales de toxicidad para la función reproductora en ratas y conejos.

Lactancia

Se desconoce si la octreotida pasa a la leche humana. Los estudios en animales han demostrado que la octreotida pasa a la leche materna. Por lo tanto, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con Sandostatin.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Se desconoce si la octreotida afecta la fecundidad humana. No alteró la fecundidad de ratas macho ni hembra que recibieron dosis de hasta 1 mg/kg de peso corporal al día (véase el subapartado Embarazo, Datos en animales).

SOBREDOSIS

Se han notificado algunos casos de sobredosis accidentales de Sandostatin LAR. Las dosis variaron de 100 a 163 mg mensuales de Sandostatin LAR. La única reacción adversa notificada fueron los sofocos.

Se han descrito casos de pacientes con cáncer que recibieron dosis de Sandostatin LAR de hasta 60 mg al mes y de hasta 90 mg cada 2 semanas. Estas dosis fueron generalmente bien toleradas, pero se registraron las siguientes reacciones adversas: polaquiuria, fatiga, depresión, ansiedad y falta de concentración.

El tratamiento de las sobredosis debe ser sintomático.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

La octreotida es un octapéptido sintético derivado de la somatostatina natural, con efectos farmacológicos similares, pero considerablemente más duraderos. Inhibe la hipersecreción patológica de GH, así como de péptidos y serotonina producidos por el sistema GEP.

En *animales*, la octreotida es un inhibidor más potente de la liberación de GH, glucagón e insulina que la somatostatina, y tiene mayor selectividad por la inhibición de la GH y el glucagón.

En las *personas sanas*, la octreotida, al igual que la somatostatina, inhibe:

- La liberación de GH estimulada por la arginina, el ejercicio y la hipoglucemia inducida por la insulina.
- La liberación posprandial de insulina, glucagón, gastrina y otros péptidos del sistema GEP, así como la liberación de insulina y glucagón estimulada por la arginina.
- La liberación de TSH estimulada por la hormona liberadora de tirotropina (TRH).

FARMACODINÁMICA

A diferencia de la somatostatina, la octreotida inhibe preferentemente a la GH más que a la insulina, y su administración no produce una hipersecreción hormonal de rebote (es decir, hipersecreción de GH en pacientes acromegálicos).

En pacientes acromegálicos, Sandostatin LAR (formulación galénica de octreotida que puede administrarse de forma repetida cada 4 semanas) da lugar a concentraciones séricas constantes y terapéuticas de octreotida, lo cual disminuye la concentración de GH y normaliza las concentraciones séricas de IGF-1 en la mayoría de los pacientes. En casi todos los pacientes, Sandostatin LAR reduce considerablemente los síntomas clínicos de la enfermedad, como las cefaleas, la transpiración, las parestesias, la fatiga, las osteoartralgias y el síndrome del túnel carpiano. En un porcentaje significativo (50%) de pacientes acromegálicos con adenoma hipofisario secretor de GH que no habían recibido tratamiento previo, Sandostatin LAR redujo en más de un 20% el volumen del tumor.

En los pacientes con tumores funcionales del sistema endocrino GEP, el tratamiento con Sandostatin LAR proporciona un control continuo de los síntomas relacionados con la enfermedad subyacente. A continuación se describe el efecto de la octreotida en diferentes tipos de tumores GEP:

Tumores carcinoides:

La administración de octreotida puede mejorar los síntomas, especialmente las crisis vasomotoras y la diarrea. En muchos casos, ello se acompaña de un descenso de la serotonina plasmática y de una eliminación urinaria reducida de ácido 5-hidroxiindolacético.

Vipomas:

La característica bioquímica de estos tumores es la producción excesiva del péptido intestinal vasoactivo (VIP). En la mayoría de los casos, la administración de octreotida alivia la diarrea secretora aguda típica de esta enfermedad, con la consiguiente mejora de la calidad de vida. Ello se acompaña de una mejora de las anomalías electrolíticas asociadas a la diarrea, como la hipopotasemia, con lo que se puede suspender el aporte de electrolitos y líquidos entéricos y parenterales. En algunos pacientes, la tomografía computarizada sugiere una ralentización o detención de la progresión del tumor, o incluso una reducción del mismo, especialmente de las metástasis hepáticas. La mejora clínica normalmente se acompaña de una reducción de las concentraciones plasmáticas de VIP, que pueden descender hasta ser normales.

Glucagonomas:

La administración de octreotida produce en la mayoría de los casos una mejoría notable del exantema migratorio necrolítico característico de esta enfermedad. El efecto de la octreotida sobre la diabetes mellitus leve, de aparición frecuente, no es pronunciado y no suele conllevar una reducción de las necesidades de insulina o hipoglucemiantes orales. La octreotida mejora la diarrea y, por consiguiente, produce un aumento de peso en los pacientes afectados. Aunque la administración de octreotida ocasiona a menudo una reducción inmediata de las concentraciones plasmáticas de glucagón, esta disminución no suele mantenerse durante la administración prolongada, a pesar de la continua mejora de los síntomas.

Gastrinomas o síndrome de Zollinger-Ellison:

Si bien el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o bloqueantes de los receptores H_2 controla la ulceración péptica recurrente que deriva de la hipersecreción crónica de ácido gástrico estimulada por la gastrina, dicho control puede ser parcial. La diarrea también puede ser un síntoma predominante no aliviado en todos los pacientes por este tratamiento. La octreotida, sola o con inhibidores de la bomba protónica o antagonistas de los receptores H_2 , puede reducir la hipersecreción de ácido gástrico y mejorar los síntomas, entre ellos la diarrea. También pueden aliviarse otros síntomas posiblemente debidos a la producción de péptidos por parte del tumor, como son las crisis vasomotoras. La concentración plasmática de gastrina disminuye en algunos pacientes.

Insulinomas:

La administración de octreotida produce un descenso de la insulina inmunorreactiva circulante. En pacientes con tumores operables, la octreotida puede ayudar a restablecer y mantener la normoglucemia antes de la operación. En pacientes con tumores benignos o malignos inoperables se puede mejorar el control glucémico, incluso sin una reducción sostenida simultánea de las concentraciones circulantes de insulina.

Somatoliberinomas (GRFomas):

Estos tumores poco frecuentes se caracterizan por producir somatoliberina (hormona liberadora de la GH), solo o junto con otros péptidos activos. La octreotida mejora las características y los síntomas de la acromegalia resultante. Esto se debe probablemente a la inhibición de la secreción de GRF y GH, y puede acompañarse de una reducción de la hipertrofia hipofisaria.

FARMACOCINÉTICA

Tras inyecciones intramusculares únicas de Sandostatin LAR, las concentraciones séricas de octreotida alcanzan un valor máximo inicial transitorio en 1 hora, después de lo cual disminuyen de forma progresiva hasta dejar de ser detectables en un plazo de 24 horas. Después de este pico inicial del primer día, en la mayoría de los pacientes se mantienen concentraciones subterapéuticas de octreotida durante los siguientes 7 días. Posteriormente, las concentraciones de octreotida aumentan de nuevo, alcanzan una fase de meseta hacia el día 14 y permanecen relativamente constantes durante las 3 o 4 semanas siguientes. La concentración máxima del primer día es inferior a las concentraciones de la fase de meseta y ese día no se produce más de un 0,5% de la liberación total del fármaco. A partir del día 42 aproximadamente, la concentración de octreotida disminuye de forma lenta, coincidiendo con la fase de degradación terminal de la matriz polimérica de la forma farmacéutica.

Tras la administración de dosis únicas de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin LAR a pacientes con acromegalia, las concentraciones de octreotida son de 358, 926 y 1710 ng/l, respectivamente, en la fase de meseta. Las concentraciones séricas de octreotida en estado de equilibrio, que se alcanzan después de tres inyecciones separadas entre sí por 4 semanas, son alrededor de 1,6-1,8 veces mayores y ascienden a 1557 ng/l y 2384 ng/l tras la administración de inyecciones múltiples de 20 y 30 mg de Sandostatin LAR, respectivamente.

En pacientes con tumores carcinoides, las concentraciones séricas medias (y medianas) de octreotida en estado de equilibrio tras varios ciclos de 10, 20 y 30 mg de Sandostatin LAR inyectados cada 4 semanas aumentaron también de forma proporcional a la dosis y fueron de 1231 (894), 2620 (2270) y 3928 (3010) ng/l, respectivamente.

No se apreció una acumulación de octreotida superior a la que cabe esperar de la superposición de las curvas de liberación tras la administración de hasta 28 inyecciones mensuales de Sandostatin LAR.

La farmacocinética de la octreotida tras la inyección de Sandostatin LAR es un reflejo de la liberación de la octreotida de la matriz polimérica y de la biodegradación de esta. Una vez liberada en la circulación general, la octreotida se distribuye según sus propiedades farmacocinéticas conocidas, como se describió en el caso de la administración subcutánea. El

volumen de distribución de la octreotida en el estado de equilibrio es de 0,27 l/kg y la depuración total del organismo de 160 ml/min. La unión a proteínas plasmáticas es del 65% y el fármaco prácticamente no se une a glóbulos sanguíneos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Acromegalia

Se efectuaron inicialmente dos estudios clínicos de búsqueda de la dosis (SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00) con Sandostatin LAR en pacientes acromegálicos. Se trató de estudios prospectivos, de dosis únicas, con doble enmascaramiento, aleatorizados y multicéntricos diseñados para evaluar las siguientes dosis de Sandostatin LAR inyectadas por vía intramuscular: 10, 20 y 30 mg.

Se eligió para participar en esos estudios a pacientes que presentaban signos de inhibición de la GH con Sandostatin subcutáneo administrado tres veces al día antes del tratamiento. De los 93 pacientes admitidos, 78 eran «respondedores» (concentración sérica media de GH a las 12 horas inferior a 5 µg/l durante el pretratamiento con Sandostatin subcutáneo) y 15 eran «respondedores parciales» a Sandostatin subcutáneo (reducción de la concentración media de GH hasta un 50% del valor preterapéutico, pero no por debajo de 5 µg/l).

El criterio principal de eficacia fue la concentración sérica media de GH al cabo de 12 horas. Los resultados de los estudios con doble enmascaramiento SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00 revelaron que las dosis de 20 y 30 mg de Sandostatin LAR son capaces de reducir la concentración de GH a menos de 5 µg/l desde el día 14 hasta el día 42. La inyección intramuscular fue bien tolerada localmente, y el análisis de los eventos adversos reflejó las reacciones gastrointestinales conocidas a la octreotida.

Para confirmar la tolerabilidad, la seguridad y la eficacia a largo plazo de Sandostatin LAR en pacientes acromegálicos, se efectuaron tres prolongaciones prospectivas y sin enmascaramiento de cada uno de los dos estudios con doble enmascaramiento anteriores (SMSC 201-E-02/-03/-04 y SMSC 202-E-01/-02/-03).

A todos los pacientes que habían participado en los estudios SMSC 201-E-01 y SMSC 202-E-00, y que habían tolerado bien el medicamento en estudio se les ofreció la posibilidad de continuar el tratamiento con más inyecciones de Sandostatin LAR en los estudios de prolongación sin enmascaramiento. Participaron en esos estudios 101 pacientes, y 87 de ellos completaron todas las prolongaciones, de modo que recibieron 28 inyecciones de Sandostatin LAR.

Se permitió que los investigadores ajustaran las dosis hasta observar una respuesta terapéutica óptima (con dosis de 10, 20, 30 o excepcionalmente 40 mg). A partir de la simulación farmacocinética de las curvas obtenidas tras dosis únicas y teniendo en cuenta la linealidad de la farmacocinética de la octreotida, se consideró que un intervalo de 28 días entre inyecciones era ideal para proporcionar concentraciones estables de octreotida en estado de equilibrio. El criterio principal de eficacia en los estudios de prolongación fue la concentración sérica de GH al cabo de 8 horas.

Estos estudios de prolongación indicaron que el tratamiento a largo plazo con dosis intramusculares de 10-30 mg de Sandostatin LAR produce en pacientes acromegálicos que responden a Sandostatin subcutáneo una disminución continua de la concentración media de GH al cabo de 8 horas durante el intervalo de administración. Estos efectos se acompañaron de una reducción pronunciada de la concentración de IGF-I y de una regresión persistente de los síntomas de acromegalia.

La tolerabilidad sistémica crónica de Sandostatin LAR fue satisfactoria, y el tipo, la severidad y la duración de los eventos adversos fueron similares a los descritos en el pasado con Sandostatin subcutáneo y durante los tratamientos breves con Sandostatin LAR.

Tumores GEP

El programa de ensayos clínicos con Sandostatin LAR en el tratamiento de tumores GEP consistió en un estudio clínico comparativo (SMSE 351) que se realizó en pacientes con síndrome carcinoide maligno controlado sintomáticamente con Sandostatin subcutáneo.

El estudio SMSE351 fue un ensayo clínico aleatorizado, con doble enmascaramiento, multicéntrico y prospectivo de la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de dosis múltiples de Sandostatin LAR (dosis de 10, 20 y 30 mg), administradas cada 4 semanas, en comparación con Sandostatin subcutáneo administrado sin enmascaramiento. Se seleccionaron 93 pacientes, y 80 completaron el estudio.

La evaluación del éxito terapéutico, del éxito terapéutico parcial o del fracaso del tratamiento se basó en la magnitud y la duración de la supresión de los síntomas carcinoideos, que se determinaron a través de la necesidad de tratamiento de rescate con Sandostatin en los pacientes aleatorizados a uno de los grupos de Sandostatin LAR o de la necesidad de aumentar la dosis en los pacientes aleatorizados al grupo de Sandostatin, al final de la semana 20 y 24 del estudio.

Al cabo de 20 y 24 semanas de tratamiento (momentos en los que se administraron la 5.^a y la 6.^a inyección, respectivamente) y al final del período de observación, Sandostatin LAR demostró ser tan eficaz como Sandostatin subcutáneo (véase la Tabla 3).

Tabla 3 **Resumen del éxito terapéutico en el estudio SMSE 351 (población por intención de tratar o IDT)**

Visita	Resultado del tratamiento	Sandostatin s.c. <i>n</i> (%)	Sandostatin LAR 10 mg <i>n</i> (%)	Sandostatin LAR 20 mg <i>n</i> (%)	Sandostatin LAR 30 mg <i>n</i> (%)
Semana 20	<i>N</i>	26	19	16	23
	Éxito	16 (61,5)	12 (63,2)	10 (62,5)	14 (60,9)
	Éxito parcial	1 (3,8)	2 (10,5)	1 (6,3)	-
Semana 24	<i>N</i>	26	19	15	21
	Éxito	14 (53,8)	12 (63,2)	9 (60,0)	13 (61,9)
	Éxito parcial	1 (3,8)	-	1 (6,7)	1 (4,8)
Final del período de observación	<i>N</i>	26	22	20	25
	Éxito	14 (53,8)	12 (54,5)	9 (45,0)	13 (52,0)
	Éxito parcial	1 (3,8)	-	1 (5,0)	1 (4,0)

Éxito: sin necesidad de un tratamiento de rescate con Sandostatin s.c. ni de aumentar la dosis de este último.

Éxito parcial: necesidad de un tratamiento de rescate con Sandostatin s.c. o de aumentar la dosis de este último en dos ocasiones como máximo durante las 4 semanas precedentes por un total de 5 días o menos.

Final del período de observación: última evaluación disponible desde el inicio del estudio.

Los datos obtenidos en el estudio SMSE 351 indican que Sandostatin LAR es tan eficaz y tan bien tolerado como las inyecciones subcutáneas de Sandostatin en el tratamiento de los pacientes con síntomas carcinoides.

Tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio o localización desconocida del tumor primario

Un estudio de fase III comparativo con placebo, aleatorizado y con doble enmascaramiento (estudio PROMID) demostró que Sandostatin LAR inhibe el crecimiento tumoral en pacientes con tumores neuroendocrinos avanzados del intestino medio.

Se distribuyó aleatoriamente a 85 pacientes para recibir ya sea Sandostatin LAR en dosis de 30 mg cada 4 semanas (*n* = 42) o bien el placebo (*n* = 43) durante 18 meses o hasta la progresión tumoral o la muerte.

Los principales criterios de inclusión fueron: ausencia de tratamiento previo; tumores o carcinomas neuroendocrinos funcionalmente activos o inactivos, bien diferenciados, localmente inoperables o metastásicos, confirmados histológicamente; con tumor primario localizado en el intestino medio o de origen desconocido, supuestamente originado en el intestino medio (si se había descartado su localización en el páncreas, el tórax u otro sitio).

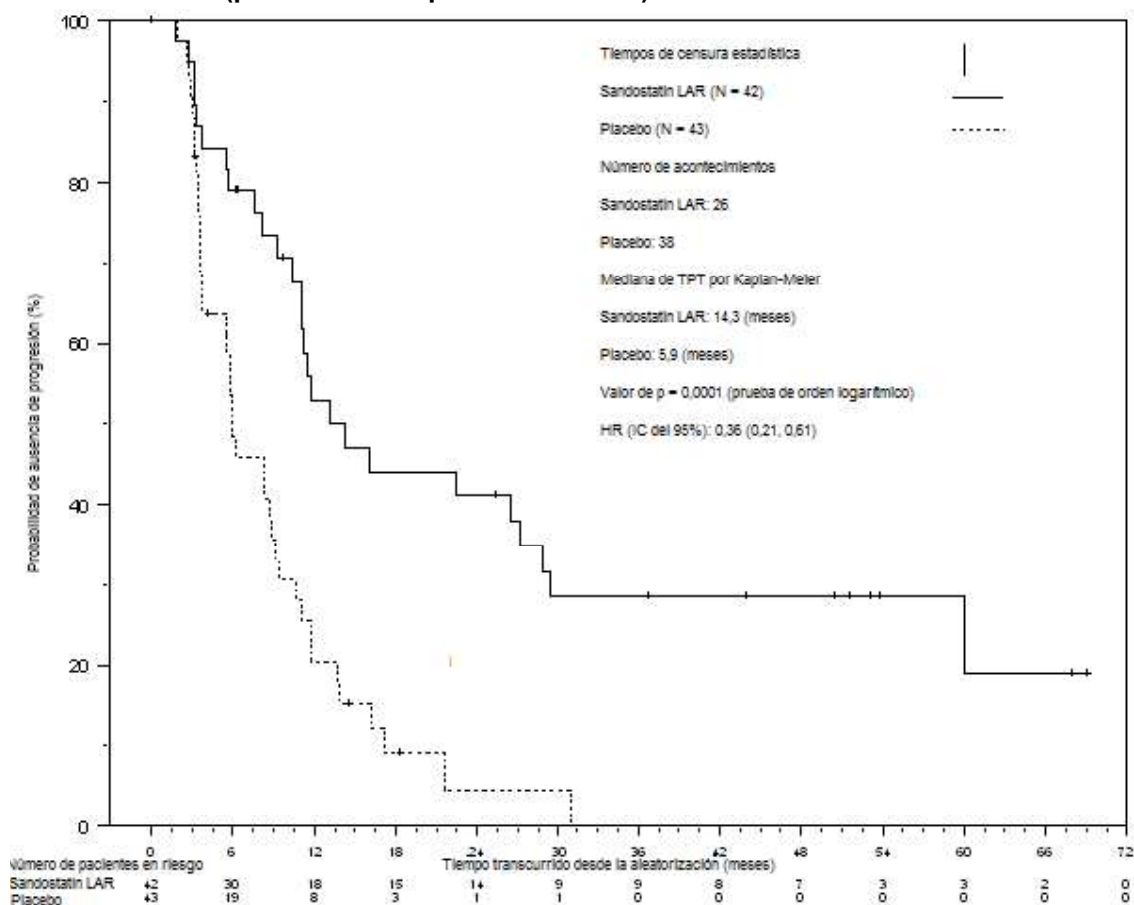
El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido hasta la progresión del tumor (TP) o la muerte relacionada con el tumor basado en una evaluación radiológica central aplicando los criterios de la OMS.

Sandostatin LAR fue superior al placebo con respecto al TP, con 26 y 38 progresiones tumorales o muertes relacionadas con el tumor en el grupo de Sandostatin LAR y en el grupo del placebo,

respectivamente (cociente de riesgos instantáneos [HR] = 0,36; IC del 95%: 0,21-0,61; $p = 0,0001$) (véase la Figura 1).

La mediana de TP fue de 14,3 meses (IC del 95%: 11,0-28,8 meses) en el grupo de Sandostatin LAR, y de 5,9 meses (IC del 95%: 3,7-9,2 meses) en el grupo del placebo.

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier del TTP según el grupo de tratamiento (población completa de análisis)



El valor de p es bilateral y es significativo al nivel de 0,0122.

Las pruebas del orden logarítmico y de Cox se han estratificado según si el tumor era funcionalmente activo en el momento de la aleatorización, como constaba en el CRD.

El efecto del tratamiento fue similar en los pacientes con tumores funcionalmente activos (HR = 0,41; IC del 95%: 0,18-0,92) e inactivos (HR = 0,32; IC del 95%: 0,15-0,66).

Debido al significativo beneficio clínico de Sandostatin LAR que se apreció en este análisis intermedio preplanificado, se decidió suspender el reclutamiento.

Después de unos 4,5 años más de seguimiento, el cociente de riesgos instantáneos correspondiente a la supervivencia general entre Sandostatin LAR y el placebo fue de 0,86 (IC del 95%: 0,46-1,60), favorable a Sandostatin LAR. Los resultados de supervivencia general deben interpretarse con cautela debido al reducido número de eventos y al gran número de

pacientes del grupo del placebo que recibieron una terapia de seguimiento con análogos de la somatostatina.

En este ensayo, los efectos adversos de Sandostatin LAR fueron los que cabía esperar del perfil toxicológico establecido del producto.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Toxicidad tras dosis repetidas

En dos estudios de toxicidad tras dosis repetidas realizados en ratas que recibieron inyecciones intramusculares de 2,5 mg de Sandostatin LAR (50 mg de microesferas) cada 4 semanas durante 21 o 24 semanas no se observaron signos patológicos relacionados con el fármaco durante la necropsia. El único dato anatomopatológico de interés fue la miositis granulomatosa reversible que ocasionaron las microesferas en el lugar de la inyección, tanto en las ratas tratadas como en los animales testigos.

Genotoxicidad

La octreotida y sus metabolitos carecieron de poder mutágeno cuando se investigaron *in vitro* en sistemas analíticos validados (bacterias y células de mamífero). En uno de los estudios se observó una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en células de hámster chino V79, pero solo cuando las concentraciones eran elevadas y citotóxicas. Sin embargo, no se apreció un aumento de las aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos incubados con acetato de octreotida. *In vivo*, no se ha observado actividad clastógena en la médula ósea de los ratones tratados con octreotida por vía intravenosa (ensayo de micronúcleos), ni se hallaron signos de genotoxicidad en los ratones macho cuando se efectuó un ensayo de reparación del ADN en cabezas de espermatozoides. Las microesferas carecieron de poder mutágeno en los ensayos convencionales de genotoxicidad.

Carcinogenia y toxicidad crónica

En los estudios de ratas a las que se administraron dosis diarias de Sandostatin subcutáneo de hasta 1,25 mg/kg de peso corporal, se observaron fibrosarcomas, principalmente en algunos machos, en el lugar de la inyección subcutánea después de 52, 104 y 113 o 116 semanas. En los testigos también se apreciaron tumores locales, pero el desarrollo de estos tumores se atribuyó a un trastorno fibroplásico producido por unos efectos irritantes y sostenidos en el lugar de la inyección, potenciado por la acidez del vehículo de manitol y ácido láctico. Esta reacción hística inespecífica parecía ser característica de las ratas. No se observaron lesiones neoplásicas en los ratones tratados con inyecciones subcutáneas diarias de hasta 2 mg/kg de Sandostatin durante 99 semanas, ni tampoco en perros que recibieron inyecciones subcutáneas diarias durante 52 semanas.

El estudio de carcinogenia de 116 semanas efectuado en ratas que recibieron Sandostatin subcutáneo también reveló la presencia de adenocarcinomas endometriales, cuya incidencia llegó a ser estadísticamente significativa con la dosis subcutánea más alta, de 1,25 mg/kg diarios. Este hallazgo se asoció a una incidencia elevada de endometritis, un menor número de cuerpos lúteos en el ovario, una disminución de los adenomas mamarios y a la presencia de

dilatación luminal y glandular uterina, todo lo cual apunta a un cuadro de desequilibrio hormonal. La información disponible indica claramente que los tumores de carácter endocrino son específicos de la rata como especie animal y carecen de interés a efectos del uso del medicamento en los seres humanos.

Toxicidad para la función reproductora

Para obtener información sobre la toxicidad para la función reproductora, véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

INCOMPATIBILIDADES

Sandostatin LAR en microesferas inyectables ha de utilizarse como un envase unidosis, sin diluirlo con otros productos. Por lo tanto, no se han recabado datos de compatibilidad con otros productos.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Conservar entre 2 y 8 °C (en refrigeración). No congelar. Mantener el vial en el envase para protegerlo de la luz. Sandostatin LAR puede permanecer a una temperatura inferior a 25 °C el día de la inyección. No obstante, la suspensión debe prepararse justo antes de la inyección intramuscular.

Sandostatin LAR no debe utilizarse después de la fecha de caducidad («EXP») que figura en el envase.

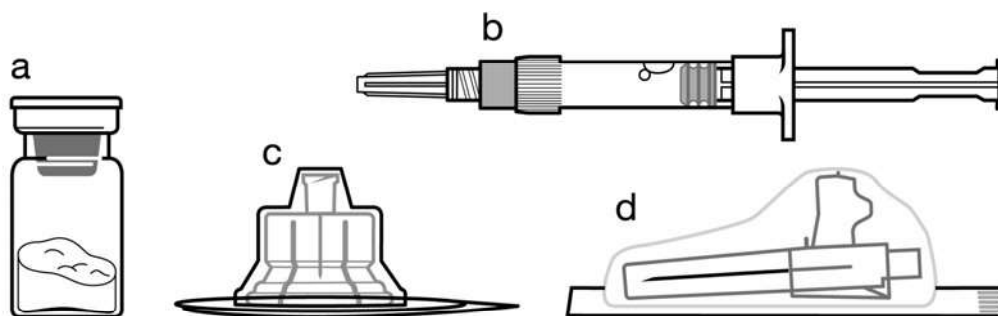
Sandostatin LAR debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Instrucciones para la preparación y la inyección intramuscular de Sandostatin LAR

SOLO PARA INYECCIÓN INTRAGLÚTEA PROFUNDA

Contenido



- a Un vial de Sandostatin LAR (polvo)
- b Una jeringa precargada de vehículo (para la reconstitución del producto)
- c Un adaptador para el vial (para la reconstitución del producto)
- d Una aguja hipodérmica con dispositivo de seguridad

Siga escrupulosamente las instrucciones que se indican a continuación para garantizar la reconstitución adecuada de Sandostatin LAR antes de la inyección intraglútea profunda.

Hay tres acciones críticas en la reconstitución de Sandostatin LAR. **Su falta de cumplimiento puede hacer que el producto no se administre adecuadamente.**

- **El kit de inyección debe alcanzar la temperatura ambiente.** Extraiga el kit de inyección del refrigerador y déjelo aclimatar a temperatura ambiente 30 minutos como mínimo y 24 horas como máximo antes de reconstituir el producto.
- Después de añadir el diluyente, deje reposar el vial 5 minutos para **garantizar que el polvo se sature por completo.**
- Tras la saturación, **agite el vial con moderación** en el plano horizontal durante 30 segundos como mínimo **hasta que se forme una suspensión homogénea.**

La suspensión de Sandostatin LAR debe prepararse **inmediatamente** antes de la inyección.

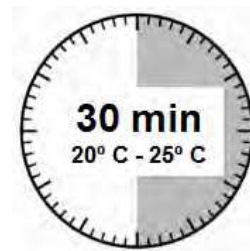
Solo un profesional sanitario capacitado debe administrar Sandostatin LAR.

Paso 1

- Extraiga el kit de inyección de Sandostatin LAR del lugar en que se ha conservado refrigerado.

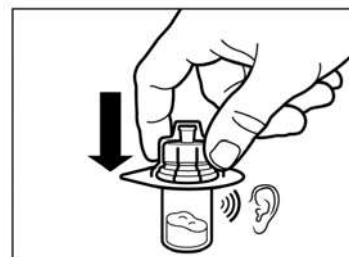
ATENCIÓN: Inicie el proceso de reconstitución solo después de que el kit de inyección haya alcanzado la temperatura ambiente (esto es fundamental). Deje reposar el kit a temperatura ambiente 30 minutos como mínimo y 24 horas como máximo antes de proceder a la reconstitución del producto.

Nota: Si fuera necesario, el kit de inyección puede volver a refrigerarse.



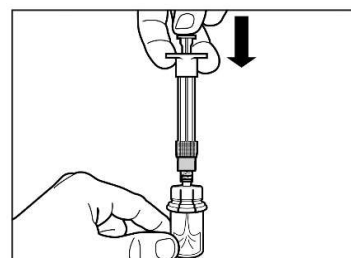
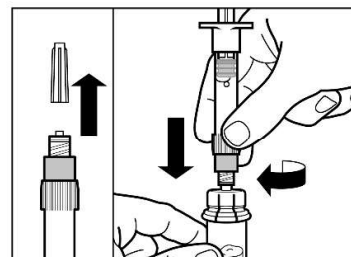
Paso 2

- Retire el disco de plástico del vial y desinfecte el tapón de goma del vial con una toallita embebida en alcohol.
- Quite la película protectora del soporte del adaptador, pero NO separe el adaptador de su soporte.
- Coloque el adaptador sobre la boca del vial sosteniéndolo por su soporte y presiónelo a fondo hasta encajarlo en el vial (lo que quedará confirmado por un «clic»).
- Separe verticalmente el soporte del adaptador.



Paso 3

- Quite el capuchón protector de la jeringa precargada de diluyente y enrosque la jeringa en el adaptador del vial.
- Empuje lentamente el émbolo a fondo para trasvasar todo el diluyente de la jeringa al vial.

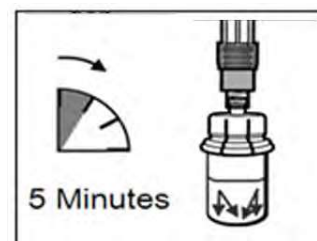


Paso 4

ATENCIÓN: Es fundamental dejar reposar el vial durante 5 minutos para garantizar que el diluyente sature por completo el polvo.

Nota: El émbolo puede ascender debido a un ligero exceso de presión interna en el vial, pero es normal.

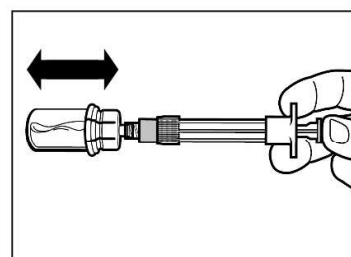
- Mientras tanto, prepare al paciente para la inyección.



Paso 5

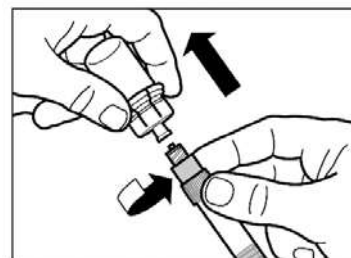
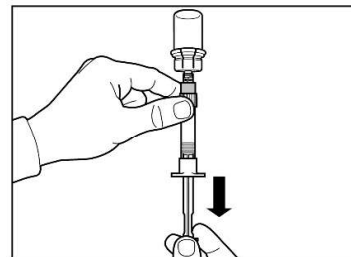
- Al finalizar el período de saturación, vuelva a presionar el émbolo a fondo.

ATENCIÓN: Mantenga el émbolo presionado y agite el vial moderadamente en el plano horizontal durante 30 segundos como mínimo para suspender completamente el polvo (se forma una suspensión lechosa uniforme). Si el polvo no queda completamente suspendido, vuelva a agitar moderadamente otros 30 segundos.



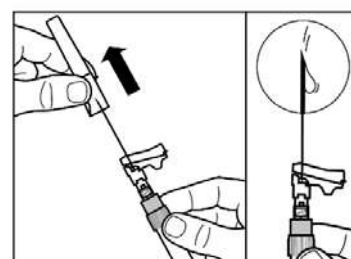
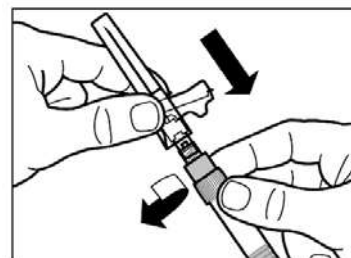
Paso 6

- Desinfecte el lugar donde pondrá la inyección con una toallita embebida en alcohol.
- Invierta la jeringa y el vial, tire del émbolo hacia atrás **lentamente** y trasvase todo el contenido del vial a la jeringa.
- Desenrosque la jeringa del adaptador del vial.



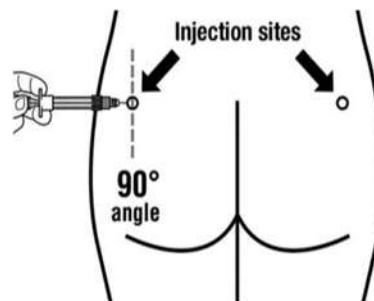
Paso 7

- Enrosque la aguja con dispositivo de seguridad en la jeringa.
- Vuelva a agitar suavemente la jeringa para mantener la suspensión lechosa uniforme.
- Quite el capuchón protector de la aguja.
- Golpee suavemente la jeringa para eliminar las burbujas visibles y expúlselas de la jeringa. Compruebe que el lugar de la inyección no se ha contaminado.
- Proceda de **inmediato** con el **Paso 8** para la administración al paciente. Toda demora conlleva un riesgo de sedimentación.



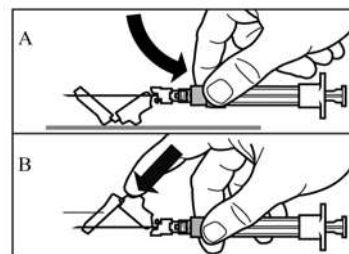
Paso 8

- Sandostatin LAR debe administrarse únicamente por inyección intraglútea profunda, **NUNCA** por vía intravenosa.
- Introduzca la aguja a fondo en el glúteo izquierdo o derecho (con un ángulo de 90°).
- Tire lentamente del émbolo hacia atrás para verificar que la aguja no ha perforado un vaso sanguíneo; si este fuera el caso, cambie la posición de la aguja.
- Presione el émbolo con una fuerza constante hasta que quede vacía la jeringa. Una vez finalizada la inyección, retire la aguja del lugar de la inyección y active el dispositivo de seguridad (como se indica en el **Paso 9**).



Paso 9

- Active el dispositivo de seguridad utilizando uno de los dos métodos:
 - presione la bisagra del dispositivo de seguridad contra una superficie rígida (figura A),
 - o empuje la bisagra con el dedo (figura B).
- Un «clic» audible confirmará la activación adecuada del dispositivo de seguridad.
- Deseche de inmediato la jeringa usada en un recipiente para objetos punzantes.



Recomendaciones relativas a la colelitiasis durante el tratamiento con Sandostatin LAR

1. Debe realizarse una ecografía de la vesícula biliar del paciente antes de iniciar el tratamiento con octreotida.
2. Deben realizarse ecografías periódicas de la vesícula biliar del paciente, de preferencia cada 6 meses, durante el tratamiento con Sandostatin LAR.
3. Si existen cálculos antes de comenzar el tratamiento, deben sopesarse los posibles beneficios del tratamiento con Sandostatin LAR frente a los riesgos asociados a dichos

cálculos. No hay indicios de que Sandostatin LAR perjudique la evolución o el pronóstico de los cálculos biliares ya existentes.

4. Tratamiento de los pacientes con colelitiasis asociada a Sandostatin LAR:

a) **Colelitiasis asintomática** Cabe la posibilidad de continuar con el tratamiento con Sandostatin LAR o no, ello dependerá de una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos. En uno u otro caso, no es necesario tomar medidas, salvo continuar con la vigilancia, con mayor asiduidad si se estima necesario.

b) **Colelitiasis sintomática**

El tratamiento con Sandostatin LAR se interrumpirá o proseguirá según una nueva evaluación de los beneficios y los riesgos. En uno u otro caso, la colelitiasis debe tratarse como cualquier colelitiasis sintomática. El tratamiento médico puede consistir en una biterapia con ácidos biliares (por ejemplo, ácido quenodesoxicólico [CDCA] junto con ácido ursodesoxicólico [UDCA] o una monoterapia con UDCA, y supervisión ecográfica hasta que los cálculos hayan desaparecido por completo). Consulte la posología y la duración del tratamiento con CDCA o UDCA en la información de prescripción local aprobada.

Precauciones especiales de eliminación

Todo producto no utilizado o material de desecho deberá eliminarse de conformidad con las normas locales.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: 02-2023

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza

Reacciones adversas:

♦ **Muy frecuentes ($\geq 1/10$):** las reacciones adversas son hiperglucemia, cefalea, diarrea, dolor abdominal, náuseas, estreñimiento, flatulencia, colelitiasis y reacción en la zona de inyección.

♦ **Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$):** las reacciones adversas son hipotiroidismo, trastorno tiroideo (p. ej., tirotropina [TSH] disminuida, T4 total disminuida y T4 libre disminuida), hipoglucemia, intolerancia a la glucosa, apetito disminuido, mareos, bradicardia, disnea, dispepsia, vómitos, distensión abdominal, esteatorrea, heces sueltas, cambio de color de las heces, colecistitis, barro biliar, hiperbilirrubinemia, prurito, exantema, alopecia, astenia y transaminasas elevadas.

♦ **Infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$):** las reacciones adversas son deshidratación y taquicardia.

♦ **Notificadas desde la comercialización:** se han notificado las siguientes reacciones adversas: trombocitopenia, reacción anafiláctica, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, arritmias, pancreatitis aguda, hepatitis aguda sin colestasis, hepatitis colestásica, colestasis, ictericia, ictericia colestásica, urticaria, fosfatasa alcalina en sangre elevada y γ -glutamyltransferasa elevada.

Interacciones: ♦ Absorción intestinal deficiente de ciclosporina y cimetidina; mayor biodisponibilidad de bromocriptina. ♦ Cautela con el uso simultáneo de medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4 y cuyo índice terapéutico sea pequeño. ♦ Podría ser necesario ajustar la dosis de los antidiabéticos, los betabloqueantes, los antagonistas del calcio o los agentes que regulan el equilibrio hidroelectrolítico.

Envases y precios: Según el país.

Clasificación legal: Según el país.

PRESENTACIONES COMERCIALES

SANDOSTATIN® LAR 20 mg microesferas para inyección. Caja con una bandeja rígida de plástico con vial de Sandostatin® LAR 20mg, Reg. INVIMA 2019M-011766 R2 jeringa precargada de vehículo(2.0ml) adaptador,aguja

Referencia: NPI-NAV3.1

Fecha de Distribución: 17 de febrero de 2023

NOTA

Los medicamentos deben conservarse fuera del alcance de los niños.

Antes de proceder a la prescripción, sírvase leer por completo la información respectiva.

Si desea reportar un evento adverso ingrese al siguiente link: <https://www.report.novartis.com/> o a través del correo electrónico: colombia.farmacovigilancia@novartis.com

Novartis de Colombia S.A.

Calle 93B No. 16-31

PBX 654 44 44

Bogotá, D.C.

® = Marca registrada